

阿哌沙班对老年股骨粗隆间骨折术后患者 血液流变学指标的影响

叶园林¹, 王建民^{2*}

(1. 盐城大丰友义医院药剂科; 2. 盐城大丰友义医院骨科, 江苏 盐城 224100)

摘要: **目的** 探讨阿哌沙班对老年股骨粗隆间骨折术后患者全血高切黏度 (HBV)、全血低切黏度 (LBV)、血浆黏度 (PV)、红细胞压积 (HCT) 水平的影响。**方法** 将盐城大丰友义医院 2018 年 1 月至 2021 年 8 月期间收治的 80 例老年股骨粗隆间骨折患者依据随机数字表法分为对照组 [40 例, 防旋型股骨近端髓内钉 (PFNA) 术后 12 h 予以那屈肝素钙注射液治疗] 和观察组 (40 例, PFNA 术后 12 h 予以阿哌沙班片治疗), 两组患者均于术后给药 1 周。对比两组患者失血量 (实际失血总量、显性失血量、隐性失血量), 术前、术后 1 周血液流变学指标、凝血功能指标, 以及术后 1 周出血事件的发生情况。**结果** 观察组患者实际失血总量、隐性失血量均显著少于对照组 (均 $P < 0.05$); 而两组患者显性失血量相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与术前比, 术后 1 周两组患者外周血 HBV、LBV、PV、HCT 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组 (均 $P < 0.05$); 术前、术后 1 周两组患者血浆凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、血小板计数 (PLT), 以及 D-二聚体 (D-D) 水平相比, 差异均无统计学意义; 术后 1 周两组患者出血事件总发生率相比, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 阿哌沙班与那屈肝素钙治疗老年股骨粗隆间骨折术后患者的抗凝效果与安全性相当, 但阿哌沙班能更好地减少实际失血总量、隐性失血量, 同时可有效改善患者血液流变学指标, 预防术后血栓的发生且不增加相关出血风险, 促进患者病情恢复。

关键词: 股骨粗隆间骨折; 阿哌沙班; 那屈肝素钙; 血液流变学; 凝血功能

中图分类号: R683.42

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.03.0040.03

股骨粗隆间骨折是老年人最常见的髋部骨折, 也是骨质疏松患者最常发生的骨折之一, 目前临床上常规的治疗方法是髓内、髓外固定或进行防旋型股骨近端髓内钉内固定 (PFNA) 术, 但术后患者容易发生下肢深静脉血栓, 因此股骨粗隆间骨折患者术后需使用一定的抗凝药物, 以预防其下肢深静脉血栓的发生^[1]。那屈肝素钙注射液是低分子的肝素, 其具有明显的抗凝血因子 Xa 活性, 与普通肝素相比, 具有较长的半衰期和较高的生物利用度, 耐受性好, 但治疗时需反复进行皮下注射给药, 应用操作相对较为繁琐^[2]。阿哌沙班是一种通过口服给药的选择性活化 Xa 因子抑制剂, 其能有效地预防静脉血栓栓塞症且不增加出血风险^[3]。基于此, 本研究旨在探讨阿哌沙班对老年股骨粗隆间骨折术后患者全血高切黏度 (HBV)、全血低切黏度 (LBV)、血浆黏度 (PV)、红细胞压积 (HCT) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将盐城大丰友义医院于 2018 年 1 月至 2021 年 8 月期间收治的 80 例老年股骨粗隆间骨折患者依据随机数字表法分为对照组 (40 例) 和观察组 (40 例)。对照组中男、女患者分别为 23、17 例; 年龄 60~80 岁, 平

均 (72.45 ± 4.35) 岁; 体质指数 (BMI) $19 \sim 25 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(20.65 \pm 1.62) \text{ kg/m}^2$; 骨折 Evans 分型^[4]: I 型 8 例, II 型 9 例, III 型 11 例, IV 型 7 例, V 型 5 例。观察组中男、女患者分别为 22、18 例; 年龄 60~80 岁, 平均 (73.38 ± 4.26) 岁; BMI $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(20.87 \pm 1.75) \text{ kg/m}^2$; 骨折 Evans 分型: I 型 9 例, II 型 8 例, III 型 10 例, IV 型 7 例, V 型 6 例。两组患者一般资料 (性别、年龄、BMI、骨折 Evans 分型等) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可进行对比分析。诊断标准: 参照《骨科疾病诊断标准》^[5] 中关于股骨粗隆间骨折的诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准, 且经影像学、体征检查确诊者; 年龄 60~80 岁者; 无肿瘤性、病理性骨折者; 致伤原因为低能量损伤者等。排除标准: 术前 6 个月内服用过激素或其他影响骨代谢药物者; 有手术禁忌证者; 伴有多种恶性疾病者; 合并精神行为异常者; 自身血液系统或免疫系统疾病者; 合并其他部位骨折者; 严重心、脑血管疾病者等。此次研究经院内伦理委员会批准, 患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 由同一组医师对两组患者进行 PFNA 手术, 并在术后进行抗感染、预防静脉血栓等常规手段治

作者简介: 叶园林, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 临床用药。

通信作者: 王建民, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 骨科临床。E-mail: 450561303@qq.com

疗。在此基础上,对照组患者于术后12 h予以那屈肝素钙注射液(南京健友生化制药股份有限公司,国药准字H20153092,规格:0.4 mL:4 100 IU),进行皮下注射治疗,4 100 IU/次,1次/d。于常规治疗的基础上,观察组患者于术后12 h予以阿哌沙班片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20193003,规格:2.5 mg/片)口服治疗,2.5 mg/次,2次/d。两组患者均术后给药治疗1周。

1.3 观察指标 ①失血量,根据Gross方程计算血容量(BV),并进一步计算实际失血总量、显性失血量、隐性失血量。计算患者术前BV, $BV=k_1 \times h(m)^3 + k_2 \times m(kg) + k_3$ (其中h为身高,单位为m;m为体质量,单位为kg),男性患者: $k_1=0.3669$; $k_2=0.032$; $k_3=0.6041$; 女性患者: $k_1=0.3561$; $k_2=0.03308$; $k_3=0.1833$ 。分别于术前、术后1周采集两组患者静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司,型号:BC2200)检测HCT水平。血红蛋白丢失量= $BV \times (HCT_{术前} - HCT_{术后})$ 。实际失血总量=血红蛋白丢失量/HCT_{术前};显性失血量=术中失血量(吸引器瓶中液体减去术中使用的冲洗液+纱布敷料等称重增加的净重)+术后渗出量;隐性失血量=实际总失血量-显性失血量^[6]。②术前、术后1周血液流变学指标,血液采集同①,采用全自动生化分析仪检测HBV、LBV、PV水平。③术前、术后1周凝血功能指标,血液采集方法同①,抗凝处理,以2 500 r/min离心10 min(离心半径8 cm),分离血浆,采用全自动血凝分析仪(北京美创新业科技有限公司,型号:MC-4000)检测血浆凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT),以及D-二聚体(D-D)水平。④对两组患者术后1周出血事件(切口血肿、皮下出血、上消化道出血、肉眼血尿)发生情况进行对比。

1.4 统计学方法 使用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析,术后出血事件发生情况为计数资料,以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;失血量及血液流变学指标、凝血功能指标水平均为计量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 失血量 观察组患者实际失血总量、隐性失血量均显著少于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);而两组患者显性失血量相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者失血量比较($\bar{x} \pm s$, mL)

| 组别 | 例数 | 实际失血总量 | 显性失血量 | 隐性失血量 |
|-----|----|--------------|--------------|--------------|
| 对照组 | 40 | 872.62±68.49 | 173.85±85.77 | 703.54±55.85 |
| 观察组 | 40 | 726.85±66.58 | 177.85±65.67 | 552.14±53.82 |
| t值 | | 9.652 | 0.234 | 12.345 |
| P值 | | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

2.2 血液流变学指标 与术前比,术后1周两组患者外周血HBV、LBV、PV、HCT水平均显著降低,观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 凝血功能指标 术前、术后1周两组患者血浆APTT、PT、PLT、D-D水平相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

2.4 出血事件 术后1周两组患者出血事件总发生率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

3 讨论

股骨粗隆间骨折临床上多表现为患肢局部的疼痛、肿胀、活动功能受限、髌外侧皮下瘀血斑,以及明显特征性的肢体短缩外旋畸形,严重影响患者生活质量。股骨粗隆间骨折后肌肉和韧带都会牵拉骨折端,从而导致严重移位,

表2 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | HBV(mPa·s) | | LBV(mPa·s) | | PV(mPa·s) | | HCT(%) | |
|-----|----|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|
| | | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 |
| 对照组 | 40 | 7.49±0.54 | 5.93±0.21* | 8.11±0.36 | 6.21±0.42* | 2.41±0.25 | 1.32±0.04* | 45.81±4.12 | 40.44±5.11* |
| 观察组 | 40 | 7.42±0.22 | 3.13±0.18* | 8.15±0.31 | 4.32±0.26* | 2.47±0.26 | 1.01±0.28* | 45.82±4.11 | 38.07±5.22* |
| t值 | | 0.759 | 64.026 | 0.533 | 24.199 | 1.052 | 6.932 | 0.011 | 2.052 |
| P值 | | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:与术前比,* $P < 0.05$ 。HBV:全血高切黏度;LBV:全血低切黏度;PV:血浆黏度;HCT:红细胞压积。

表3 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | APTT(s) | | PT(s) | | PLT($\times 10^9/L$) | | D-D(mg/L) | |
|-----|----|------------|------------|------------|------------|------------------------|--------------|-----------|-----------|
| | | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 | 术前 | 术后1周 |
| 对照组 | 40 | 27.25±6.33 | 27.98±5.44 | 12.25±1.87 | 12.37±1.65 | 204.11±23.69 | 203.45±24.19 | 0.29±0.08 | 0.28±0.09 |
| 观察组 | 40 | 27.32±5.35 | 29.87±6.85 | 12.34±1.96 | 13.02±1.78 | 204.09±23.58 | 198.47±25.34 | 0.29±0.07 | 0.26±0.08 |
| t值 | | 0.053 | 1.367 | 0.210 | 1.694 | 0.004 | 0.899 | 0.000 | 1.050 |
| P值 | | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:与术前比,* $P < 0.05$ 。APTT:凝血活酶时间;PT:凝血酶原时间;PLT:血小板;D-D:D-二聚体。

表4 两组患者出血事件发生情况比较 [例 (%)]

| 组别 | 例数 | 切口血肿 | 皮下出血 | 上消化道出血 | 肉眼血尿 | 总发生 |
|------------|----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组 | 40 | 2(5.00) | 2(5.00) | 1(2.50) | 1(2.50) | 6(15.00) |
| 观察组 | 40 | 1(2.50) | 2(5.00) | 1(2.50) | 1(2.50) | 5(12.50) |
| χ^2 值 | | | | | | 0.105 |
| P 值 | | | | | | >0.05 |

可进行 PFNA 手术治疗, 但该部位属于松质骨, 术中出血量相对较多, 术后往往需进行抗血栓形成治疗以降低患者骨折术后发生下肢深静脉血栓的情况^[7]。那屈肝素钙注射液属于一种低分子量肝素类药物, 其是一种新型的抗血栓形成药物, 可使抗凝血因子 Xa 与 II a 活力的比值升高, 从而发挥较强的抗血栓形成和溶血栓作用, 但易导致患者产生血肿、血尿等不良反应^[8]。

PT 是反映人体外源性凝血途径的指标; APTT 是反映人体内源性凝血功能的重要指标; PLT 是反映血小板水平的指标, 当机体发生血栓时, 血小板聚集导致 PLT 水平升高; D-D 可作为纤溶活性的标志物, 其水平升高表明患者的机体呈高凝状态, 或者继发纤溶亢进的情况。本研究结果显示, 观察组患者实际失血总量、隐性失血量均显著少于对照组; 而两组患者显性失血量、出血事件总发生率、血浆 APTT、PT、PLT, 以及 D-D 水平相比, 差异均无统计学意义, 提示阿哌沙班与那屈肝素钙治疗老年股骨粗隆间骨折术后患者的抗凝效果与安全性相当, 但阿哌沙班能更好地减少实际失血总量、隐性失血量。分析其原因可能为, 阿哌沙班是一种强效口服的可逆、直接、高选择性的 Xa 因子活性位点抑制剂, 不依赖抗凝血酶 III, 可以抑制与血栓结合的 Xa 因子, 并抑制凝血酶原活性, 从而间接抑制凝血酶诱导的血小板聚集, 降低患者机体内凝血功能指标水平, 减少血栓形成^[9]。

血栓形成、血栓栓塞是老年股骨粗隆间骨折术后常见的并发症, 手术中骨折部位软组织破坏和挤压, 可使大量组织因子进入血液循环引起高凝状态, 而高凝状态下易于发生血栓, 从而形成下肢深静脉血栓, 对患者康复和生命安全带来极大威胁^[10]。HBV、LBV、PV、HCT 均是血液流变学的常见指标, 其水平升高, 会进一步使血液黏度与血流阻力加大, 进而利于血栓形成, 促使病情进一步恶化^[11]。本研究中, 术后 1 周观察组患者外周血 HBV、PV、LBV、HCT 水平均显著低于对照组, 提示阿哌沙班治疗老年股骨粗隆间骨折术后患者, 可更好地改善其血液流变学指标, 防止血栓的形成, 促进病情恢复。分析其原因可能为, 阿哌沙班可直接抑制凝血因子 Xa, 阻断凝血级联过程中凝血酶原转化成凝血酶, 同时还可抑制游离的 Xa 因子、凝血酶原复合物中的 Xa 因子, 以及血凝块中的 Xa 因子, 且在抑制过程中无需抗凝血酶 III, 从而抑制血

栓的形成, 促进患者病情恢复^[12]。

综上, 阿哌沙班与那屈肝素钙治疗老年股骨粗隆间骨折术后患者的抗凝效果和安全性相当, 但阿哌沙班能更好地减少实际失血总量、隐性失血量, 同时可有效改善患者血液流变学指标, 预防术后血栓形成, 且不增加相关出血风险, 促进病情恢复, 值得进一步推广应用。

参考文献

- [1] 李玉鹏, 梁杰, 李飞, 等. 防旋型股骨近端髓内钉内固定术对老年股骨粗隆间骨折患者髋关节功能及下肢血栓形成的影响 [J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(4): 337-339.
- [2] 童剑萍. 那屈肝素钙与磺达肝癸钠在预防脊柱骨折患者术后深静脉血栓形成中的应用 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(5): 88-91.
- [3] 章维新, 孔杨. 阿哌沙班对四肢创伤骨折术后血栓预防效果分析 [J]. 临床军医杂志, 2018, 46(8): 939-940.
- [4] 马炬钰. 股骨粗隆间骨折 Evans 分型临床分析及改良建议 [J]. 中国临床研究, 2011, 24(10): 928-929.
- [5] 李锋, 冯建书, 聂喜增. 骨科疾病诊断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 25-41.
- [6] 张辉, 黄亚男, 屠殿奇, 等. 氨甲环酸减少老年股骨转子间骨折 APFNA 术后隐性失血的随机对照研究 [J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(6): 508-512.
- [7] 佟训哲, 赵小林, 高茂龙. 防旋型股骨近端髓内钉治疗老年股骨粗隆间骨折患者的效果及对预后的影响 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4): 458-461.
- [8] 刘艳杰. 那屈肝素钙预防腹腔镜结直肠癌根治术后下肢深静脉血栓形成的效果观察 [J]. 药品评价, 2020, 17(16): 31-33.
- [9] 周宇, 刘跃洪, 刘树平, 等. 阿哌沙班对脊柱创伤患者椎弓根螺钉术后血液流变学、炎症因子及凝血功能的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(1): 67-70.
- [10] 宋财. 不同时间点使用低分子肝素对老年股骨粗隆间骨折患者手术前后深静脉血栓的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(9): 858-859.
- [11] 范惠双, 曾汉强, 莫灿均, 等. 纤溶酶治疗下肢深静脉血栓的疗效及对下肢深静脉血流动力学的影响 [J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1237-1240.
- [12] 陈述祥, 刘彦, 区文欢, 等. 两种抗凝药物对股骨粗隆骨折术后血液流变学的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(6): 516-519.